

(12) **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

(21) Numéro de dépôt: **80870033.0**

(22) Date de dépôt: **10.06.80**

(51) Int. Cl.³: **C 07 C 143/822**
C 07 D 295/12, C 07 D 213/74
A 61 K 31/18, A 61 K 31/395
//C07D303/36

(30) Priorité: **14.06.79 FR 7915232**

(43) Date de publication de la demande:
07.01.81 Bulletin 811

(64) Etats Contractants Désignés:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: **Omnium Financier Aquitaine pour**
l'Hygiène et la Santé (SANOFI)
Tour Aquitaine
F-92400 Courbevoie(FR)

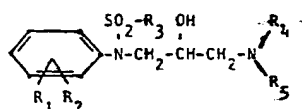
(72) Inventeur: **Descamps, Marcel**
Rue du Bois du Bosquet 30
B-1331 Rosières(BE)

(72) Inventeur: **Goldenberg, Charles**
Avenue Vanderaey 155
B-1180 Bruxelles(BE)

(74) Mandataire: **Delaunois, Jacques et al,**
c/o S.A. LABAZ N.V. Avenue de Béjar 1
B-1120 Bruxelles(BE)

(54) **Nouveaux dérivés de sulfonyle-aniline, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.**

(57) L'invention se rapporte à des composés de formule :



dans laquelle R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène ou de chlore, un groupement allyloxy, acétamido ou carboxamido, R₃ représente un radical alkyl, aryle, alkylaryle ou alkoxyaryle, R₄ représente un atome d'hydrogène et R₅ un radical alkyle, un groupement aryloxy ou arylalkyle, ou R₄ et R₅ représentent ensemble un groupement hétérocyclique.

Les composés de l'invention sont essentiellement utiles dans le traitement de l'angine de poitrine.

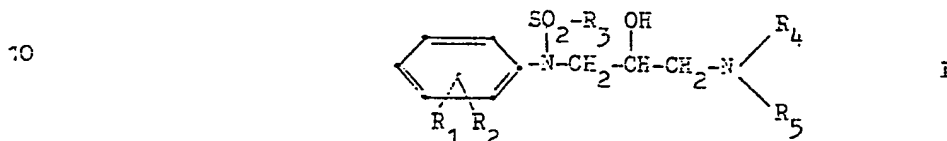
EP 0 022 118 A1

- 1 -

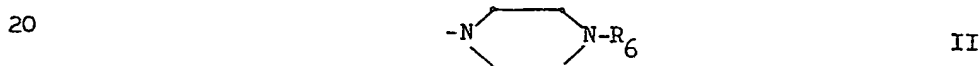
Nouveaux dérivés de sulfonyl-aniline, leur procédé de préparation et leur application en thérapeutique.

La présente invention se rapporte, d'une manière générale, à de nouveaux dérivés substitués d'aniline, à leur procédé de préparation, à ces mêmes dérivés en tant que médicaments et aux compositions pharmaceutiques les contenant.

L'invention se rapporte plus particulièrement aux composés de formule générale :



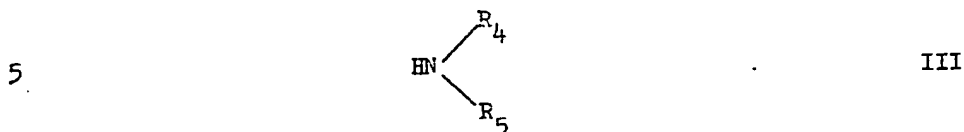
dans laquelle \bar{R}_1 et R_2 , qui sont identiques ou différents, représentent un groupement allyloxy, acétamido ou carboxamido, ou un atome d'hydrogène ou de chlore, R_3 est un groupement méthyle, phényle, méthylphényle ou méthoxyphényle, R_4 représente un atome d'hydrogène et R_5 un groupement isopropyle, terbutyle, phénoxy-2 éthyle, phényl-3 propyle, ou R_4 et R_5 forment avec l'atome d'azote un hétérocycle tel que pyrrolidine, morpholine ou une pipérazine substituée de formule :



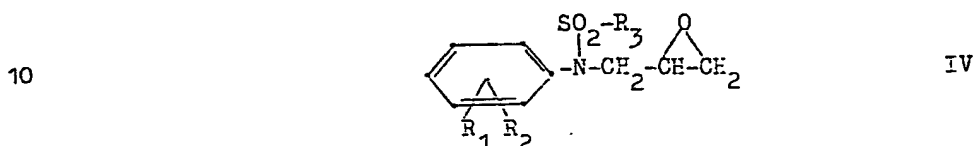
dans laquelle R_6 représente un groupement alkyle linéaire contenant de 1 à 3 atomes de carbone, un radical hydroxy-2 éthyle, phényle, phényle substitué par un atome d'halogène ou par un groupement méthoxy, le groupement benzyle ou pyridyle-2.

25 L'invention se rapporte également aux sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables des composés de formule I.

Les composés de formule I peuvent, d'une manière générale, être préparés par aminolyse, à l'aide d'une amine de formule générale :



dans laquelle R_4 et R_5 ont les mêmes significations que ci-dessus, d'un composé de formule générale :

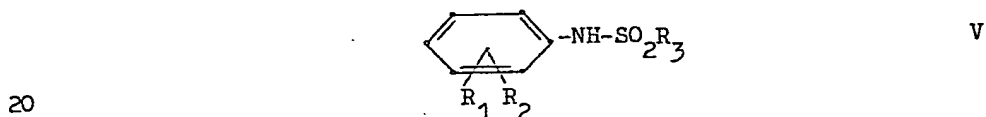


dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que ci-dessus.

L'opération d'aminolyse s'effectue dans un solvant alcoolique tel que, par exemple l'éthanol.

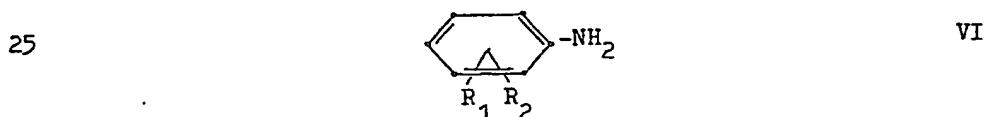
15 Les amines de formule générale III sont des produits commerciaux largement disponibles.

Les époxydes de formule IV sont préparées par condensation alcaline d'une sulfonamide de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que ci-dessus, avec une épichlorohydrine telle que, par exemple, l'épichlorhydrine.

Les sulfamides de formule V sont préparées par condensation d'une aniline substituée de formule :



dans laquelle R_1 et R_2 ont les mêmes significations que ci-dessus, avec un chlorure de sulfonyle de formule :



dans laquelle R_3 a les mêmes significations que ci-dessus.

Les anilines de formule VI sont soit des produits commerciaux, soit ont été décrites par G.D. TIFFANY dans J. Am. Chem. Soc., 1948, 70, 592 et par J. DEGUTIS et D. SUKELIENE dans Zh. Obshch. Khim. 1961, 31, 3326.

Les chlorures de sulfonyle de formule VII sont des produits commerciaux. On a découvert que les composés de l'invention possèdent des propriétés pharmacologiques utiles, susceptibles de les rendre très intéressants pour le traitement des troubles pathologiques du coeur. Plus particulièrement, on a découvert qu'ils possédaient des propriétés susceptibles de les rendre très utiles pour le traitement de l'angine de poitrine.

Un autre objet de l'invention est donc une méthode de traitement des troubles pathologiques du coeur et en particulier de l'angine de poitrine, consistant à administrer aux patients qui en ressentent le besoin au moins un composé de formule I ou un de ses sels d'addition non toxiques.

C'est un fait bien connu que les troubles pathologiques du coeur sont très difficiles à maîtriser.

Ceci est particulièrement vrai pour l'angine de poitrine, essentiellement parce qu'il y a de nombreux facteurs qui peuvent déclencher une crise d'angor.

Ce grand nombre de facteurs justifie la conception actuelle de la thérapeutique de l'angor, selon laquelle la valeur d'un principe actif sera directement fonction de la polyvalence de son spectre pharmacologique.

On a découvert que les composés selon l'invention provoquent une bradycardie et diminuent la pression artérielle, composantes favorables à un meilleur rendement énergétique du myocarde. On a également découvert que les composés de l'invention présentent des propriétés antiadrénergiques très intéressantes, non seulement au niveau du système α mais également du système β . Ces dernières propriétés soustraient le coeur à l'action hypermétabolisante des catécholamines et par là concourent aussi à améliorer le rendement cardiaque.

L'étude pharmacologique a été réalisée sur chien anesthésié au pentobarbital sodique (30 mg/kg I.V.) et ayant reçu une dose intraveineuse

de 1 mg/kg de sulfate d'atropine.

La substance à étudier est injectée en deux minutes par voie intraveineuse et l'on a en premier lieu suivi l'évolution dans le temps
5 de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle et puis l'on a recherché d'éventuelles propriétés antiadrénergiques.

Les composés ci-dessous ont été testés, le plus souvent sous forme de sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

	<u>Composés</u>	<u>N° code</u>
10	Allyloxy-2 N-[tert.butylamino-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline	14
	Allyloxy-2 N-(((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	23
15	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipé- razinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	30
	Allyloxy-2 N-((benzyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	40
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2((pyridyl-2)-4 pipérazinyl- 1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline	53
20	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2((fluoro-2 phényl)-4 pipéra- zinyll-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl) aniline	57
	Dichloro-3,4 N-(((chloro-2 phényl)-4 pipérazinyl-1) -3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	75
25	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2((méthoxy-2 phényl)-4 pipé- razinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	77
	Dichloro-3,4 N-(((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl- 1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzène- sulfonyl)aniline	84
30	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl- 1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	88
	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthyl- sulfonyl aniline	90

	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	91
5	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	94
	Acétylamino-4 N-[((chloro-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	95
10	N-[((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	99
	N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	102
15	N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazino-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)amino-4 phénylacétamide	105

On a observé :

1) Evolution de la fréquence cardiaque

A la dose de 10 mg/kg, les composés Nos. 14, 40, 57, 77, 84, 91, 94
20 et 102 provoquent une diminution sensible et durable de la fréquence cardiaque.

2) Evolution de la pression artérielle

A la même dose de 10 mg/kg, les composés Nos. 23, 30, 40, 53, 75, 77,
25 88, 90, 91, 94, 95, 102 et 105 provoquent une diminution nette et constante de la pression artérielle.

3) Propriétés anti-adrénergiques

On a tout d'abord déterminé l'effet inhibiteur sur le système α des
composés de l'invention, et ce en déterminant la réduction par lesdits
composés de l'hypertension artérielle induite par l'épinéphrine.

30 On administre à un chien anesthésié au pentobarbital sodique et ayant reçu une dose intraveineuse de 1 mg/kg de sulfate d'atropine, une dose d'épinéphrine suffisante pour provoquer une hypertension stable chez l'animal. On répète plusieurs fois l'opération, on note la tension



- 6 -

artérielle atteinte et, lorsque celle-ci est revenue à la normale, on administre à l'animal une dose intraveineuse de 10 mg/kg du composé à étudier puis la même dose que ci-dessus d'épinéphrine et l'on observe
5 l'évolution de la pression artérielle au cours du temps.

Les composés Nos. 14, 23, 30, 40, 53, 57, 75, 77, 84, 88, 90, 91, 94, 99, 102 et 105 inhibent au moins partiellement l'hypertension artérielle induite par l'épinéphrine.

L'inhibition peut être totale et de longue durée dès la dose de 2 mg/
10 kg, par exemple, avec les composés Nos. 30 et 102.

On a également déterminé l'effet antiadrénergique des composés de l'invention au niveau du système β , en déterminant la réduction par lesdits composés de la tachycardie induite par l'isoprénaline, en suivant le même mode opératoire que ci-dessus.

15 Les composés Nos. 14, 30, 40 et 88 inhibent très nettement la tachycardie induite par l'isoprénaline, montrant ainsi un effet antiadrénergique β important. Il est connu que le maximum de l'efficacité thérapeutique d'un médicament dans l'angor est atteint lorsque son effet antiadrénergique α est couplé avec un effet antiadrénergique β et également avec un certain effet dépresseur sur la pression artérielle et
20 sur la fréquence cardiaque.

C'est ce qui a été observé pour les composés ci-dessus qui sont les composés préférés de la présente invention.

On a enfin réalisé l'étude de la toxicité aiguë sur le rat, par voie
25 intraveineuse, du composé 40.

On a trouvé une DL_{50} , c'est-à-dire une dose tuant la moitié des animaux traités, égale à 12 mg/kg.

Pour l'usage thérapeutique dans le traitement de l'angor, les composés selon l'invention seront administrés, à raison de 100 à 200 mg/jour,
30 sous la forme d'un médicament ou d'une composition pharmaceutique contenant comme principe actif un composé de formule I, ou un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, associé à un excipient approprié.

Pour l'usage clinique, les composés selon l'invention seront administrés
35 très sous la forme de compositions pharmaceutiques convenant au mode

d'administration désiré. Ainsi, l'unité d'administration peut prendre la forme, par exemple, d'un comprimé, d'une dragée, d'une capsule, d'une gélule pour l'administration orale, d'une solution pour l'injection ou d'un suppositoire pour l'administration rectale.

Quelle que soit la forme de la composition pharmaceutique, celle-ci comprendra au moins un composé de formule I, ou un de ses sels d'addition d'acide non toxiques en association avec un excipient approprié, ce dernier pouvant être constitué, par exemple, d'au moins un ingrédient sélectionné parmi les substances suivantes :

lactose, amidon, talc, stéarate de magnésium, polyvinylpyrrolidone, acide alginique, silice colloïdale ou un agent édulcorant.

L'Exemple ci-dessous illustre, de manière non limitative, le procédé de préparation des composés selon l'invention :

15 Préparation de l'Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 isopropylamino-3 propyl]
N-méthylsulfonyl aniline

a) Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl aniline

Dans un ballon de deux litres à trois cols, muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'une mise à l'air, on dissout
20 149,2 g (1 mole) d'allyloxy-2 aniline dans un mélange de 500 ml de benzène et de 190 ml de pyridine.

On ajoute goutte à goutte à température ambiante une solution de 114,5 g (1 mole) de chlorure de méthane sulfonyle dans 195 ml de diméthylformamide et de 70 ml de benzène.

25 On agite ensuite à température ambiante pendant 24 heures. On verse le mélange réactionnel dans l'eau et après une agitation d'une heure, on filtre l'insoluble.

On décante la phase organique et on élimine l'excès de pyridine par un lavage à l'acide chlorhydrique à 20%.

30 La phase organique est ensuite lavée deux fois à l'eau puis séchée sur du sulfate de calcium anhydre.

On évapore le solvant sous pression réduite et on recristallise le résidu solide dans l'isopropanol.

On obtient ainsi 178 g d'allyloxy-2 N-méthylsulfonyl aniline fondant
35 à 90°C. Rendement : 78,3%.



- 8 -

De la même manière, mais en partant des produits de départ appropriés, on a également préparé :

<u>Composés</u>		<u>Point de fusion °C</u>
5	Allyloxy-2 N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	102 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline	98 (isopropanol)
10	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl aniline	156 (éther)
	Dichloro-2,6 N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	158 (isopropanol)
	Dichloro-3,4 N-méthylsulfonyl aniline	174 (éthanol)
15	Dichloro-3,4 N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	150 (isopropanol)
	Dichloro-3,4 N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline	90 (isopropanol)
20	Acétylamino-4 N-méthylsulfonyl aniline	208 (méthanol)
	Acétylamino-4 N-méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	184 (éther de pétrole 40/80)
	N-(méthylsulfonyl)amino-4 phénylacétamide	206 (méthanol)
25	(N-méthyl-4 benzènesulfonyl)amino-4 phénylacétamide	162 (isopropanol)

b) Allyloxy-2 N[(époxy-2,3) propyl] N-méthylsulfonyl aniline

Dans un ballon de 500 ml à trois cols, muni d'une agitation mécanique, d'une ampoule à brome et d'une mise à l'air surmontée d'un tube contenant du chlorure de calcium, on introduit une suspension de 5,1 g d'hydruure de sodium dans 120 ml de diméthylformamide. On y ajoute goutte à goutte une solution de 55 g (0,24 mole) d'allyloxy-2 N-méthylsulfonyl aniline, en refroidissant le milieu réactionnel de façon à ne pas dépasser la température ambiante. On ajoute ensuite en une fois 40 ml d'épichlorhydrine et on maintient l'agitation pendant trois jours à température ambiante. On verse le mélange réactionnel



dans l'eau et on l'extrait trois fois avec de l'éther. On lave la phase organique à l'eau et on la sèche sur du sulfate de calcium anhydre.

- 5 On évapore ensuite l'éther et on recristallise le résidu solide dans le méthanol.

On obtient ainsi 36,5 g d'allyloxy-2 N-[(époxy-2,3) propyl] N-méthylsulfonyl aniline fondant à 78°C.

Rendement : 66,4%.

- 10 De la même manière, mais en partant des produits de départ appropriés, on a également préparé :

<u>Composés</u>	<u>Point de fusion °C</u>
Allyloxy-2 N-[(époxy-2,3)propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	non analysé
15 Allyloxy-2 N-[(époxy-2,3) propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline	non analysé
Dichloro-2,6 N-[(époxy-2,3)propyl] N-benzènesulfonyl aniline	126-127 (isopropanol)
Dichloro-2,6 N-[(époxy-2,3)propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	126 (isopropanol)
20 Dichloro-3,4 N-[(époxy-2,3)propyl] N-méthylsulfonyl aniline	75 (isopropanol/chloroforme)
Dichloro-3,4 N-[(époxy-2,3)propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	200 (isopropanol/chloroforme)
25 Dichloro-3,4 N-[(époxy-2,3) propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline	110 (isopropanol)
Acétylamino-4 N-[(époxy-2,3) propyl] N-méthylsulfonyl aniline	136-140 (isopropanol)
Acétylamino-4 N-[(époxy-2,3) propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	114-115 (isopropanol)
30 N-[(époxy-2,3)propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	154-159 (méthanol)
N-[(époxy-2,3)propyl] N-(méthyl-4 benzène-	137-140

sulfonyl)amino-4 phénylacétamide (isopropanol)

c) Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 isopropylamino-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline chlorhydrate.

- 5 Dans un ballon d'un litre, on dissout 56,7 g (0,2 mole) d'allyloxy-2 N-[(époxy-2,3)propyl] N-méthylsulfonyl aniline et 50 ml d'isopropylamine dans 300 ml d'éthanol absolu. On chauffe le mélange réactionnel au reflux pendant 24 heures puis on élimine l'excès d'isopropylamine et le solvant par évaporation sous vide.
- 10 On dissout le résidu dans l'éther et l'on ajoute une solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther. Le chlorhydrate précipité, est filtré et recristallisé dans l'isopropanol.
- On obtient ainsi 58,5 g de chlorhydrate d'allyloxy-2 N-[hydroxy-2 isopropylamino-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline fondant à 139-141°C.
- 15 Rendement : 77,4%.

De la même manière, mais en utilisant les produits de départ appropriés, on a également préparé :

	<u>Composés</u>	<u>Point de fusion °C</u>
	Allyloxy-2 N-[tert.butylamino-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonylaniline.Chlorhydrate	183 (isopropanol)
20	Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl N-[phénoxy-2 éthyl amino-3 hydroxy-2 propyl]aniline.p.toluène sulfonate	118-120 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl N-[hydroxy-2 pyrrolidino-3 propyl]aniline. Oxalate acide	119-121 (acétate d'éthyle/méthanol)
25	Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl N-[hydroxy-2 (phényl-3 propyl)amino-3 propyl]aniline. Oxalate acide	154-156 (acétate d'éthyle/méthanol)
	Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl N-[hydroxy-2 morpholino-3 propyl]aniline.Oxalate acide	146-151 (isopropanol)
30	Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline. Dichlorhydrate	223-229 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl N-[(éthyl-4	

	pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl]aniline. Dichlorhydrate	211-213 (acétone)
5	Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl N-[hydroxy-2 (propyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline. Dichlorhydrate	186-189 (acétone)
	Allyloxy-2 N-méthylsulfonyl N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline. Dichlorhydrate	127-131 (acétone)
10	Allyloxy-2 N-(((fluoro-4 phényl)-4 pipéra- zinyll-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Oxalate acide	174-180 (acétone)
	Allyloxy-2 N-(((hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazino- 1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	148-151 (isopropanol)
15	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((pyridyl-2)-4 pipéra- zinyll-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Oxalate neutre	175-181 (méthanol)
	Allyloxy-2 N-(((chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl- 1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Oxalate acide	150-155 (acétone)
20	Allyloxy-2 N-(((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl- 1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Oxalate acide	163-166 (acétone)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Oxalate acide	116-118 (acétone)
25	Allyloxy-2 N-[(benzyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy- 2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Difumarate	175-177,5 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Chlorhydrate	170-173 (isopropanol)
30	Allyloxy-2 N-(((fluoro-2 phényl)-4 pipérazinyl-	159-165



	1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	(isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 isopropylamino-3 propyl] N-(méthyl-4 benzène sulfonyl) aniline.	165-166
5	Chlorhydrate	(isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[tert.butylamino-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline.	126
	Chlorhydrate	(acétate d'éthyle)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 pyrrolidino-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline.	144-146,5
10	Chlorhydrate	(isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 morpholino-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline.	81-84
	Chlorhydrate	(isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 (phénoxy-2 éthylamino)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline.	143-145
15	Chlorhydrate	(isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 (phényl-3 propylamino)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline.	167-168
	Oxalate neutre	(éthanol)
20	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) aniline. Dichlorhydrate	176-185 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[(éthyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) aniline. Dichlorhydrate	159-164 (isopropanol)
25		
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((propyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	144-148 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	157-159 (isopropanol)
30		
	Allyloxy-2 N-(((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate neutre	176-177 (méthanol)



	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((pyridyl-2)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzène- sulfonyl)aniline. Oxalate neutre	203-204,5 (méthanol)
5	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl- 1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) aniline. Chlorhydrate	193-203 (méthanol)
10	Allyloxy-2 N-(((chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl- 1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzène- sulfonyl)aniline. Oxalate neutre	177-179 (acétone)
	Allyloxy-2 N-[(benzyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) aniline. Dichlorhydrate	142-146 (acétone)
15	Allyloxy-2 N-(((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl- 1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzène- sulfonyl)aniline. Chlorhydrate	191-194 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzène- sulfonyl)aniline. Chlorhydrate	211-214 (méthanol)
20	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzène- sulfonyl)aniline. Oxalate neutre	161-165 (isopropanol)
25	Allyloxy-2 N-(((fluoro-2 phényl)-4 pipérazinyl- 1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzène- sulfonyl)aniline. Chlorhydrate	160-165 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 isopropylamino-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Chlorhydrate	137-140 (isopropanol)
30	Allyloxy-2 N-[tert.butylamino-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl) aniline. Chlorhydrate	129-130 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 (phénoxy-2 éthylamino- 3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline.	162-164



	Chlorhydrate	(acétate d'éthyle)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 (phényl-3 propylamino)- 3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)	157-158
5	aniline. Oxalate neutre	(acétate d'éthyle)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 pyrrolidino-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)	161-162,5
	aniline. Chlorhydrate	(acétate d'éthyle)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 morpholino-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)	124-127
10	aniline. Chlorhydrate	(isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	191-193 (isopropanol)
15	Allyloxy-2 [(éthyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	147-150 (isopropanol)
	Allyloxy-2 [hydroxy-2 (n-propyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	181-184 (acétone)
20		
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((hydroxy-2 éthyl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	195-197 (méthanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Chlorhydrate	220-222 (isopropanol)
25		
	Allyloxy-2 N-[(benzyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl) aniline. Dichlorhydrate	144-147 (acétone)
30	Allyloxy-2 N-[(chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate neutre	171-175 (acétone)



	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate neutre	161-164 (isopropanol)
5	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((pyridyl-2)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate neutre	183-185 (acétone)
10	Allyloxy-2 N-(((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate acide	123-124 (acétone)
	Allyloxy-2 N-(((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate neutre	160-161,5 (méthanol)
15	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline	185-188,5 (isopropanol)
	Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((fluoro-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline	175-179 (isopropanol)
20	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline. Dichlorhydrate	239-243 (acétone)
	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline.	131-134 (isopropanol)
25	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl N-[hydroxy-2 ((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline. Oxalate acide	137-143 (acétone)
	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl N-((benzyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl)aniline.	220-228
30	Dichlorhydrate	(acétone)
	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline. Oxalate acide	131-136 (acétone)

	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl N-(((chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl]aniline. Oxalate acide	188-189 (méthanol)
5	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl N-[hydroxy-2 (fluoro-4 phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline. Oxalate acide	174-176 (isopropanol)
10	Dichloro-2,6 N-benzènesulfonyl N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl]aniline. Oxalate acide	196-197 (isopropanol)
	Dichloro-2,6 N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) aniline. Dichlorhydrate	230-234 (acétone)
15	Dichloro-2,6 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate neutre	164-169 (acétone)
	Dichloro-2,6 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) aniline. Oxalate acide	230-234 (acétone)
20	Dichloro-2,6 N-[(benzyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	185-187 (acétone)
25	Dichloro-2,6 N-(((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate acide	152-155 (acétone)
	Dichloro-2,6 N-(((chloro-3 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate acide	178-179,5 (acétone)
30	Dichloro-2,6 N-(((fluoro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Oxalate acide	167-169 (acétone)
	Dichloro-2,6 N[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl-4) pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthyl-4	192-195



	benzènesulfonyl)aniline. Oxalate acide	(acétone)
	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline.	224
5	Dichlorhydrate	(éthanol)
	Dichloro-3,4 N-(((chloro-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Chlorhydrate	115-117 (éthanol)
10	Dichloro-3,4 N-(((chloro-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Dichlorhydrate	186 (éthanol)
	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Dichlorhydrate	209-210 (isopropanol)
15	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 (méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Dichlorhydrate	195 (éthanol)
	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	107-108 (éthanol)
20	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	250 (isopropanol)
	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) aniline	163-164 (isopropanol)
25	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl) aniline. Dichlorhydrate	237-238 (isopropanol)
30	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl) aniline	152-153 (éthanol)
	Dichloro-3,4 N-(((chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4	164-165



	benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	(isopropanol)
	Dichloro-3,4 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-	
5	(méthoxy-4 benzènesulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	181-182 (éthanol)
	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline. Dichlorhydrate	205-208 (méthanol)
10	Acétylamino-4 N-(((chloro-4 phényl)-4 pipé- razinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthyl- sulfonyl aniline	167-168 (éthanol)
	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipéra- zinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	177-179 (méthanol)
15	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N- méthylsulfonyl aniline	195-197 (éthanol)
	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N- méthylsulfonyl aniline	130-133 (éthanol)
20	Acétylamino-4 N-(((chloro-2 phényl)-4 pipéra- zinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthyl- sulfonyl aniline	142-144 (isopropanol)
	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl aniline	175-177 (éthanol)
	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)- 4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzène- sulfonyl)aniline. Dichlorhydrate	158-162 (méthanol)
30	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)- 4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzène- sulfonyl)aniline. Chlorhydrate	137-142 (éthanol)



	Acétylamino-4 N-[(chloro-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline. Chlorhydrate	170-172 (éthanol)
5	Acétylamino-4 N-[(chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline	177-178 (éthanol)
	N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	129-135 (isopropanol/éther)
10	N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	155-157 (éthanol)
	N-[(chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	172-173 (éthanol)
15	N-[(chloro-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	177-178 (éthanol)
	N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	171-172 (éthanol)
20	N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl amino-4 phénylacétamide	195-197 (éthanol)
	N-[hydroxy-2 (méthyl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) amino-4 phénylacétamide. Dichlorhydrate	217-219 (éthanol)
25	N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) amino-4 phénylacétamide	158-161 (éthanol)
	N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazino-1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) amino-4 phénylacétamide	145-147 (éthanol)
30	N-[(chloro-4 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) amino-4	177-179



- 20 -

	phénylacétamide	(éthanol)
	N-(((chloro-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl)	160-161
5	amino-4 phénylacétamide	(éthanol)
	N-[hydroxy-2 ((méthoxy-4 phényl)-4 pipérazino- 1)-3 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl amino-4 phénylacétamide	157-158 (éthanol)

On a enfin préparé, selon des techniques pharmaceutiques bien connues,
10 des compositions telles que :

1) GéluleIngrédients

		<u>mg</u>
	Chlorhydrate d'allyloxy-2 N-[tert-butylamino-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 benzènesulfonyl)	
15	aniline	100
	Amidons	99,5
	Silice colloïdale	0,5
		<hr/> 200,0

2) Solution injectable20 Ingrédients

		<u>mg</u>
	Dichlorhydrate d'allyloxy-2 N-[(benzyl-4 pipéra- zinyll-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthyl-4 benzènesulfonyl) aniline	150
	Polysorbate 80	150
25	Alcool benzylique	75
	Eau	q.s. 3 ml

3) SuppositoireIngrédients

		<u>mg</u>
	Chlorhydrate d'allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	100
30	Mélange de mono- et diglycérides d'acides saturés (C ₁₂ à C ₁₈)	1400
		<hr/> 1500

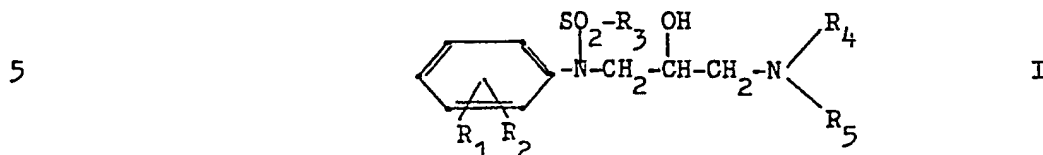
- 21 -

4) Comprimés

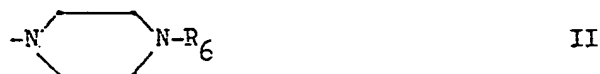
<u>Ingrédients</u>		<u>mg</u>
	Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-	
5	1)-3 propyl] N-méthylsulfonyl aniline	200
	Lactose	64
	Polyvinylpyrrolidone	6
	Carboxylate d'amidon sodique	24
	Stéarate de magnésium	4
10	Talc	2
		<hr/>
		300

Revendications de brevet

1. Nouveau composé de formule générale :



dans laquelle R_1 et R_2 , qui sont identiques ou différents, repré-
sentent un groupement allyloxy, acétamido ou carboxamido, ou un
10 atome d'hydrogène ou de chlore, R_3 représente un groupement méthyle,
phényle, méthylphényle ou méthoxyphényle, R_4 représente un atome
d'hydrogène et R_5 un groupement isopropyle, terbutyle, phénoxy-2
éthyle, phényl-3 propyle, ou R_4 et R_5 forment avec l'atome d'azote
un hétérocycle tel que pyrrolidine, morpholine ou une pipérazine subs-
15 tituée de formule générale :



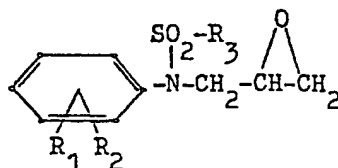
dans laquelle R_6 représente un groupement alkyle linéaire contenant
de 1 à 3 atomes de carbone, un radical hydroxy-2 éthyle, phényle,
phényle substitué par un atome d'halogène ou par un groupement mé-
20 thoxy, le groupement benzyle ou pyridyle-2, ou un de ses sels d'ad-
dition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

2. Allyloxy-2 N-[tert.butylamino-3 hydroxy-2 propyl] N-(méthoxy-4 ben-
zènesulfonyl)aniline.
3. Allyloxy-2 N-[hydroxy-2 ((méthoxy-2 phényl)-4 pipérazinyl-1)-3
25 propyl] N-méthylsulfonyl aniline.
4. Allyloxy-2 N-[(benzyl-4 pipérazinyl-1)-3 hydroxy-2 propyl] N-(
méthyl-4 benzènesulfonyl)aniline.
5. Acétylamino-4 N-[hydroxy-2 (phényl-4 pipérazinyl-1)-3 propyl] N-
méthylsulfonyl aniline.
- 30 6. Procédé de préparation d'un composé selon la Revendication 1 carac-
térisé en ce que l'on fait réagir une amine de formule générale :



dans laquelle R_4 et R_5 ont les mêmes significations que dans la Revendication 1, avec un composé de formule générale :

5



IV

dans laquelle R_1 , R_2 et R_3 ont les mêmes significations que dans la Revendication 1.

- 10 7. Procédé selon la Revendication 6 caractérisé en ce que la réaction s'effectue dans un solvant alcoolique tel que l'éthanol.
8. Nouveau médicament constitué par au moins un composé de formule I ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.
9. Composition pharmaceutique contenant comme principe actif au moins un composé de formule I, ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable, en association avec un excipient pharmaceutique.
10. Composition selon la Revendication 9 caractérisée en ce qu'elle se présente sous une forme convenant à l'administration orale ou rectale.
- 20 11. Composition selon la Revendication 9 caractérisée en ce qu'elle se présente sous la forme d'une solution convenant pour l'administration par injection.
12. Méthode de traitement de l'angine de poitrine consistant à administrer au patient qui en ressent le besoin au moins un composé de
- 25 formule I, ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable.
13. Méthode de traitement de l'angine de poitrine consistant à administrer au patient qui en ressent le besoin de 100 à 200 mg par jour d'au moins un composé de formule I, ou d'un de ses sels d'addition
- 30 d'acide pharmaceutiquement acceptable.



Office européen
des brevets

RAPPORT PARTIEL DE RECHERCHE EUROPEENNE

qui selon la règle 45 de la Convention sur le brevet
européen est considéré, aux fins de la procédure ultérieure,
comme le rapport de recherche européenne

0022118

Numéro de la demande

EP 80 87 0033

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendica- tion concernée	
	FR - A - 2 353 520 (HOECHST) * Revendications 1,9,10 *	1,9-13	C 07 C 143/822 C 07 D 295/12 213/74 A 61 K 31/18 31/395//
	FR - A - 2 390 422 (KALI-CHEMIE PHARMA) * Pages 1,2 *	1,9-13	C 07 D 303/36
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 C 143/822 C 07 D 295/12 213/74 A 61 K 31/18 31/395
RECHERCHE INCOMPLETE			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
<p>La division de la recherche estime que la présente demande de brevet européen n'est pas conforme aux dispositions de la Convention sur le brevet européen au point qu'une recherche significative sur l'état de la technique ne peut être effectuée au regard d'une partie des revendications.</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches complètes: 1-11</p> <p>Revendications ayant fait l'objet de recherches incomplètes: 12,13</p> <p>Revendications n'ayant pas fait l'objet de recherches: 12,13</p> <p>Raison pour la limitation de la recherche:</p> <p>Méthode de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal (Art, 52(4) de la convention sur le brevet européen).</p>			<p>X: particulièrement pertinent</p> <p>A: arrière-plan technologique</p> <p>O: divulgation non-écrite</p> <p>P: document intercalaire</p> <p>T: théorie ou principe à la base de l'invention</p> <p>E: demande faisant interférence</p> <p>D: document cité dans la demande</p> <p>L: document cité pour d'autres raisons</p>
Lieu de la recherche La Haye			<p>Examineur</p> <p>MOREAU</p>
Date d'achèvement de la recherche 22-08-1980			